

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“BACTEREMIA POR *STENOTROPHOMONA MALTOPHILIA* EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA:
CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO
TERAPÉUTICO”

POR
DR. MSC LUIS GERARDO CASTILLO CAVAZOS

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

MARZO 2021

"BACTEREMIA POR *STENOTROPHOMONA MALTOPHILIA* EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA:
CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO
TERAPÉUTICO"

Aprobación de la tesis:



Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Director de tesis



Dr. José Iván Castillo Bejarano
Co-Director de Tesis



Dr med Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza



Dr Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación



Dr med Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe de Departamento de Pediatría



Dr med Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

La clave de lograr cada paso en la vida personal y profesional es viviendo la vida con propósito. Este trabajo es un escalón más para alcanzar el sueño: una vida al servicio de los demás a través de mis dones.

Mi inspiración y todo lo que soy, es a mi familia. A mi madre, Angelitos, quien con su amor incondicional me demuestra cada día que se puede ser buena persona en un mundo tan retador. En cada duda, inquietud y enojo, me reconforta y me da una paz para seguir adelante. Gracias por todos tus abrazos, tus oraciones y tu apoyo, gracias por ser mi inspiración. A mi padre, Joel Mario, quien además de ser mi súper héroe, es mi modelo a seguir. Gracias por enseñarme a no rendirme, a darme las herramientas para lograr todo lo que me proponga y, sobre todo, a disfrutar de los procesos. Es un agasajo tenerte en nuestras vidas, gracias por tu ejemplo de vida pa, algún día seré como tu. A mis hermanos, Daniela, José, Carlos, con quien he compartido este maravilloso hogar, creciendo y disfrutando de cada etapa de nuestras vidas, también este logro es de ustedes. A mi cuñada Fanny, quien me ha apoyado y ha compartido con nosotros todos los matices que nos da la vida, infinitas gracias. A mi sobrino, Mario Eduardo, que llegó en el primer año de mi formación como pediatra: cada que la guardia se complicaba, cada que tenía un mal día, cada que encontraba un reto nuevo, el hecho de ver tus fotos y videos me llenaban de ánimo para dar lo mejor de mi. Eres mi paciente favorito y mi aliento a que todo niño pueda alcanzar su máximo potencial durante la infancia para ser adultos de bien. A Iván y Chuy, mis ahijados, cuya bendición en mi vida me han hecho ser mejor persona, de ustedes obtengo una fuente infinita de inspiración y una felicidad permanente en cada etapa compartida.

Quiero agradecer a mis mentores: Dr. Marco Guedea, Dr. Félix Vilchez, Dr. Felipe Morales, Dr. Raúl Gabino, Dr. Abel Guzmán, Dr. Rodrigo Elizondo, por guiarme, aconsejarme y darme luz en cada decisión que tomaba, me siento muy afortunado de poder aprender de sus trayectorias. Gracias porque su visión ha sido determinante en cada paso que doy, gracias por permitirme ver más allá y porque en cada plática, encuentro la inspiración y la retroalimentación para ser cada día mejor persona y mejor profesional. Ser médico es una profesión que implica muchos sacrificios y a veces, el reto se vuelve muy complejo. Gracias por encontrar en cada uno de ustedes, el éxito y la plenitud de un profesionista de la salud realizado, por enseñarme que la medicina es el mejor trabajo del mundo y, sobre todo, que su propósito de vida es congruente con la felicidad compartida.

Mi eterna gratitud a Dr. Manuel Pérez Jiménez, quien desde hace algunos años fue determinante para poder hacer mi posgrado en el extranjero, permitiéndome lograr una de las mejores experiencias académicas de mi vida. Además, ante mis primeras inquietudes de formarme como pediatra, me brindó los medios necesarios para confirmar que la pediatría

es una de las mejores profesiones que existen, algo que disfrutaré el resto de mis días. Afortunado de haber tenido su ejemplo de vida y su apoyo en el momento de tomar mi decisión.

Este trabajo también es dedicado a Dr. Raúl Garza Bulnes. Cuando decidí iniciar la residencia de pediatría, la transición del primer año y la adaptación es complicada. Justo en ese momento, fue donde me escuchó, me dio la tranquilidad de que todo iba a mejorar y el apoyo necesario para no desistir. Gracias por demostrarme que se puede ser excelente profesionalista siendo excelente persona, gracias por su ejemplo tan congruente de vida y por su sincera amistad. Este trabajo también es de usted.

Gracias Ing. Fernando Ferrara por su amistad y por su acompañamiento. En cada tropiezo, cada obstáculo y cada duda, siempre estuvo ahí. Gracias por recordarme el verdadero significado de ser médico; gracias porque en cada brigada, cada proyecto, cada sueño, me recuerda con su ejemplo que siempre hay que partir de los valores que nos dignifican como seres humanos. Poder encontrar en usted alguien con quien compartir proyectos de un futuro más justo y equitativo ha sido muy significativo para mi.

A mis maestros del honorable Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. José E. González, mi eterna gratitud. La suma del día a día, lleno de paciencia y de amor por la enseñanza, nos terminaron formando como profesionistas listos para el reto del mundo exterior. Cada palabra, consejo, llamada de atención, pase de visita e interconsulta, nos orientaron y dieron seguridad en nuestro proceso. Gracias maestras y maestros por enseñarnos a cuidar niños, gracias por demostrarnos que podemos hacer todo lo que está en nosotros, y un poco más, por restaurar la salud y la felicidad de nuestros pacientes. Y sobretodo, cuando la guardia era difícil, el caso era muy complejo y creíamos que no podíamos más, nos enseñaron que cuando combinamos conocimientos y corazón, podemos alcanzar lo inimaginable. Siempre los llevaré en mi corazón.

A mis compañeros de residencia, gracias por compartir este camino conmigo. A Victoria, Mónica, Caro, Karen, Itza, Lore, Aglaé, Jeny, Vale, Mich, Darío, Marco, David, Adrián, ¡la pasé increíble! Gracias por las risas, las bromas, los pleitos, las cheves. Gracias por estos tres años de formación intensa, por ser la otra familia con lo que compartí tantas cosas que jamás terminaría de escribir, este solo es el inicio, lo mejor está por venir.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
• RESUMEN	1
Capítulo II	
• INTRODUCCIÓN	2
Capítulo III	
• HIPÓTESIS	5
Capítulo IV	
• OBJETIVOS	6
Capítulo V	
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
Capítulo VI	
• RESULTADOS	8
Capítulo VII	
• DISCUSIÓN	13
Capítulo VIII	
• CONCLUSIÓN	15
Capítulo IX	
• BIBLIOGRAFÍA	16
Capítulo X	
• RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO	18

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla

- Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Tabla 2. Análisis univariado predictor de mortalidad de factores de riesgo en pacientes con *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Tabla 3. Antibiógrama de susceptibilidad de hemocultivos con *Stenotrophomonas maltophilia*.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura

- Figura 1. Porcentaje de microorganismos aislados en los pacientes pediátricos con bacteriemia durante su internamiento.

CAPÍTULO I

RESUMEN

ANTECEDENTES

Stenotrophomonas maltophilia, es un bacilo Gram-negativo, aeróbico, no fermentativo, inocuo, que existe en ambientes húmedos, agua, suelo y plantas. Debido a su patogenicidad y a su multi-drogo resistencia, *S. maltophilia* es considerado un patógeno oportunista intrahospitalario. Una de las características más trascendentes es su habilidad para unirse a plásticos y producir biofilm. Su rango de aislamiento como causa de infección grave en pacientes inmunocomprometidos se ha incrementado en los reportes actuales en el escenario clínico de la atención hospitalaria a pacientes pediátricos del día a día.

OBJETIVO

Nuestro estudio busca identificar los factores de riesgo para bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* en la población pediátrica; así como describir la epidemiología y los criterios para el desarrollo de bacteremia por *S. maltophilia* en población pediátrica y determinar las características clínicas y microbiológicas de bacteremias por *S. maltophilia* mediante hemocultivos en pacientes internados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, ambispectivo, el cual se llevó a cabo en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, México. Se recabaron de los expedientes todos los casos con hemocultivo positivo para *S. maltophilia* durante el periodo de enero 2015 a enero 2021.

RESULTADOS

El promedio de días de internamiento en el área de pediatría fue de 61.5 días. Requirieron atención crítica en el área de cuidados intensivos el 69.2% de pacientes; sin embargo, la mayoría de estos pacientes requirieron cuidados intensivos previo a los episodios de bacteriemia por las co-morbilidades que presentaban y las enfermedades de base. El uso de catéter venoso central, el uso de carbapenémicos en los últimos 30 días y en los últimos 7 días previos al diagnóstico, así como el uso de profilaxis con TMP/SMX se asociaron a mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia*.

CONCLUSIÓN

Los programas de control deben incluir la adecuada vigilancia epidemiológica de aislamiento e infección por *S. maltophilia*, la administración y consumo de antibióticos, la manipulación adecuada de invasiones en los pacientes (catéter venoso central, ventilación mecánica, sondas pleurales y cateterización uretral), el mantenimiento del medio ambiente del reservorio y el suministro de agua hospitalaria.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 ANTECEDENTES

Stenotrophomonas maltophilia, es un bacilo Gram-negativo, inocuo, no fermentativo, aeróbico, que existe en ambientes húmedos, agua, suelo y plantas. Debido a su patogenicidad y a su multi-drogo resistencia, *S. maltophilia* es considerado un patógeno oportunista intrahospitalario. Una de las características más trascendentes es su habilidad para unirse a plásticos y producir *biofilm* (grupos de microorganismos que pueden crecer en diferentes superficies)⁽¹⁾. Aún con el progreso científico de los últimos tiempos, no son bien conocidos los mecanismos en las que *S. maltophilia* puede causar la enfermedad; sin embargo, la literatura recientemente ha vinculado la capacidad del bacilo de causar daño a los pacientes pediátricos con la expresión de enzimas como hemolisina y elastasa, así como con la disminución de la estimulación de neutrófilos, semejando a otras cepas de las mismas características que el bacilo del presente estudio⁽²⁾.

Los factores de riesgo (FR) para infección de *S. maltophilia* incluyen co-morbilidad oncológica, quimioterapia citotóxica, presencia de dispositivos intravenosos, enfermedades respiratorias crónicas, neutropenia, estado inmunocomprometido, uso de antibioticoterapia previa, estancia intrahospitalaria prolongada y en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y unidad de terapia crítica pediátrica (UTIP)⁽³⁾.

La tendencia de aparición de aislamientos de *S. maltophilia* en niños hospitalizados en los últimos años ha ido a la alza, desde colonizadores en el huésped hasta fuente etiológica de infección; sobre todo, en pacientes pediátricos con los FR citados previamente. En España, se citaron dos publicaciones en hospitales de referencia de tercer nivel donde la tasa de incidencia se reportó entre 3.4 a 12.1 por cada 10,000 ingresos (4) y 0.24 bacteremias por cada 1,000 ingresos por año⁽⁵⁾.

Desgraciadamente, y a pesar de conocer la historia natural y el curso clínico de *S. maltophilia*, muy pocos estudios han evidenciado la mortalidad en escenarios clínicos específicos, como las bacteremias y neumonías. Hay algunos autores como Del Toro et al⁽⁶⁾, que han posicionado la mortalidad hasta en el 44% dependiendo de los FR de los niños. En los pacientes con diagnóstico de neumonía, la mortalidad fue del 83% y estaba asociada de primera instancia a la infección en el 50% de los casos. En otras publicaciones, las bacteremias se asociaron con una mortalidad del 26% al 45%⁽⁷⁾, con mayor tasa de mortalidad los 3 días de inicio de la enfermedad. En dichos diagnósticos, la magnitud con la que se presenta la muerte está directamente relacionado con el abordaje y tratamiento inicial incorrecto y la falta de juicio clínico para establecer los signos de alarma y el tratamiento precoz en nuestros pacientes.

El tratamiento empírico para pacientes comprometidos generalmente incluye antibióticos contra *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo, dichos fármacos carecen de cobertura contra *S. maltophilia* en virtud de su resistencia inherente a múltiples antibióticos. El pronto reconocimiento de las características y FR de la infección por *S. maltophilia* puede dar lugar a un tratamiento temprano con los antibióticos adecuados y por consecuencia, a un mejor resultado⁽⁸⁾.

Los estudios de susceptibilidad antimicrobiana de rutina no están disponibles para *S. maltophilia*. A pesar de ser reconocido como patógeno nosocomial, los modos de transmisión precisos de *S. maltophilia* en el medio hospitalario no se han reconocido totalmente. La caracterización molecular de microorganismos se puede usar para proveer evidencia de la relación epidemiológica entre las cadenas y es una herramienta prometedora para la investigación de la diseminación de la infección. Esta metodología del muestreo molecular puede proveer de información útil acerca de los patrones de infección y de las posibles fuentes y modos de transmisión. Electroforesis en gel de campo pulsante (PFGE) se ha establecido como un método de discriminación para la tipificación de cadenas de *S. maltophilia*⁽⁹⁾.

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que no es altamente virulento, *S. maltophilia* puede ser causa de serias infecciones. Diversos factores hacen de esta bacteria una causa de preocupación en la medicina moderna. Su rango de aislamiento como causa de infección grave en pacientes inmunocomprometidos se ha incrementado en los reportes actuales⁽¹⁰⁾; sin embargo, en el escenario clínico de la atención hospitalaria a pacientes pediátricos del día a día, la diferenciación entre colonización y contaminación, o ambas, resulta complicado diferenciar de una infección por *S. maltophilia*. Se ha avanzado en el progreso para identificar los FR para la captación de infecciones severas por *S. maltophilia*; así como el control del uso de antibióticos ha sido identificado como una de las piedras angulares de la prevención en estos pacientes⁽¹¹⁾.

Resultados de estudios moleculares sugieren que diferentes tipos de cadenas de *S. maltophilia* tienen características que favorecen la infección y la colonización. Un estudio reciente de la secuencia del genoma de *S. maltophilia* creó un punto de referencia para entender este microorganismo y mejorar nuestra habilidad para entender la resistencia antimicrobiana y su patogenicidad y tratamiento de la infección⁽¹²⁾.

Debido a que las características sui generis del patógeno tienen una alta tasa de mortalidad en nuestros niños hospitalizados y se tiene poca información epidemiológica, de caracterización genómica y/o perfiles de resistencia antimicrobiana del patógeno, el presente estudio tiene como objetivos identificar los FR para bacteriemia por *S. maltophilia* en población pediátrica y determinar las

características microbiológicas y clínicas de estos casos mediante hemocultivos en un periodo de tiempo en un hospital de tercer nivel del noreste del país.

2.3 JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se cuenta con información descrita sobre características de infección por *S. maltophilia* adquiridas fuera del ámbito hospitalario. Estudios y series de casos han evidenciado manifestaciones de infecciones en adquiridas en la comunidad, como meningitis, endocarditis, infecciones de heridas y tejidos blandos, sinusitis, osteocondritis, enteritis crónicas y otras condiciones⁽¹³⁾.

El aislamiento de *S. maltophilia* en el tracto respiratorio representa colonización en la mayoría de los casos, sugiriendo inmunocompromiso en el paciente. Sin embargo, el aislamiento de otros patógenos respiratorios concomitantes es frecuente y complica su interpretación. La utilidad de cultivos cuantitativos de secreción bronquial o de aspirados endotraqueales es limitada debido a la exposición reciente de terapia con antibióticos⁽¹⁴⁾. Se han reportado rangos de mortalidad en neumonías por *S. maltophilia* que varían entre 23% al 77%, con mayor incidencia en pacientes oncológicos y con bacteriemia concomitante.

Por otro lado, el aislamiento de *S. maltophilia* en un hemocultivo se debe tomar como bandera roja e intervenir de manera oportuna en la evaluación del paciente para poder diferenciar entre contaminación, colonización o una bacteriemia real. Los cateteres venosos centrales son la fuente más común de bacteriemia por *S. maltophilia*. Las bacteriemias primarias y las bacteriemias asociadas a cateter usualmente son polimicrobianas en el 20%-40% de los casos, particularmente en pacientes oncológicos⁽⁸⁾. Nuestra búsqueda bibliográfica demostró ensayos clínicos aleatorizados donde las muertes atribuidas a bacteriemia por *S. maltophilia* recaen en un intervalo de 20% a 70%. A pesar de esto, los niños con este listado de problemas tienen co-morbilidades relevantes. Por lo tanto, la proporción de mortalidad imputable a *S. maltophilia* se desconoce con exactitud.⁽⁷⁾ El retraso en el inicio de terapia antimicrobiana adecuada se ha relacionado con un incremento en la mortalidad de infecciones por gram-negativos y en pacientes con bacteriemias en UCIN⁽¹⁵⁾.

S. maltophilia contiene un alto nivel de resistencia propia natural a cada uno de los siguientes grupos de antibióticos (B-lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas), a metales pesados y desinfectantes. La secuenciación del genoma *S. maltophilia* K279 demostró numerosos genes que codifican para las bombas de flujo, B-lactamasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos.⁽¹⁶⁾ Las bombas de flujo y la baja permeabilidad de la membrana externa son los determinantes más importantes en la resistencia intrínseca de antibióticos. La experiencia clínica ha demostrado que la resistencia al TMP/SMZ emerge durante el tratamiento, a pesar de que esto no es un evento frecuente.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Existen FR para desarrollar bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes pediátricos hospitalizados que determinan su pronóstico clínico y su recuperación

3.1 HIPÓTESIS ALTERNA

No existen FR para desarrollar bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes pediátricos hospitalizados que determinan su pronóstico ni su recuperación

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Reconocer los factores de riesgo para bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia*

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir la epidemiología y los FR para el desarrollo de bacteremia por *S. maltophilia* en población pediátrica.
- Determinar las características microbiológicas y clínicas de bacteremias por *S. maltophilia* mediante hemocultivos en pacientes internados.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, ambispectivo, el cual se realizó en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”, Monterrey, México. Se recabaron de los expedientes todos los casos con hemocultivo positivo para *S. maltophilia* durante el periodo de enero 2015 a enero 2021.

5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión son hemocultivos positivos para *S. maltophilia* de pacientes pediátricos de 0 a 16 años internados en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Hemocultivos de pacientes mayores de 16 años. Hemocultivos positivos para cualquier otro microorganismo que no sea *S. maltophilia*

5.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Todo paciente que no cumpla con los criterios de inclusión completos será retirado del estudio

5.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se utilizó una forma estandarizada para recolección demográfica, clínica y de laboratorio de la historia clínica de cada paciente. Además se incluirán los siguientes datos para analizar factores de riesgo: edad, sexo, comorbilidades, neutropenia, profilaxis previa con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), uso de antibióticos o uso de carbapenémicos 7 días previos al hemocultivo positivo, uso previo de antibióticos anti-*Pseudomonas* sp, colonización documentada con *S. maltophilia*, días desde la admisión hospitalaria, presencia de catéter venoso central, ventilación mecánica. Se recabaron datos de susceptibilidad antimicrobiana.

5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevará a cabo mediante SPSS statics 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Se usó test de chi cuadrada o test exacto de Fisher para analizar los datos categóricos. Se empleó el test t-student o el test Wilcoxon cuando sea apropiado para analizar los datos numéricos. Se realizó análisis univariado. El valor de P de 0.05 será considerado como significativo. Todos los análisis se llevaron a cabo a través del software SPSS versión 23.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

6.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

De enero de 2015 a enero de 2021, se detectaron 28 hemocultivos de *Stenotrophomona maltophilia* en 26 pacientes pediátricos después de excluir 2 pacientes debido a información estaba incompleta.

La razón de proporción mujeres hombres fue 1:1.1, (53.8% y 46.2% respectivamente), la edad en meses promedio fue de 31 meses (rango de 1 mes a 14 años).

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Las características clínicas y demográficas se evidencian en la tabla 1.

VARIABLE	S. MALTOPHILIA (N=26) N (%)
Edad (en meses)	P 31 meses
Género	
Femenino	14 (53.8)
Masculino	12 (46.2)
Co-morbilidades	
Respiratorias	19 (73.1)
Genitourinarias	12 (46.2)
Cardiovasculares	11 (42.3)
Neurológicas	11 (42.3)
Gastrointestinales	7 (26.9)
Enfermedades oncológicas	
Hematológicas	8 (30.8)
Tumores sólidos	6 (23.1)
Transplante de órgano sólido	1 (3.8%)
Neutropenia	10 (38.5)
Uso de carbapenémicos	18 (69.2)
Uso previo de carbapenémicos los últimos 30 días	7 (26.9)
Uso previo de carbapenémicos los últimos 7 días	11 (42.3)
Uso previo de b-lactámicos anti-pseudomonas incluyendo carbapenémicos los últimos 7 días	9 (34.6)
Uso previo de b-lactámicos anti-pseudomonas excluyendo carbapenémicos los últimos 7 días	3 (11.5)
Profilaxis con tmp-smx	5 (19.2)
Colonización por s. Maltophilia	17 (65.4)
Estancia en la ucín/utip	18 (69.2)
Procedimientos invasivos	
Cateter venoso central	21 (80.8)
Ventilación mecánica	18 (69.2)
Tubos de drenaje pleural	14 (53.8)
Cateterización uretral	10 (38.5)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con *S. maltophilia*

Encontramos que las co-morbilidades que presentaron los pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia* fueron en orden de frecuencia de origen respiratorio (n=19, 73.1%); co-morbilidades urinarias (n=12, 46.2%); y, por último, neurológicas (n=11, 42.3%); cardiovasculares (n=11, 42.3%).

Entre las enfermedades subyacentes más frecuentes se encontraron las oncológicas (n=14) de las cuales las de mayor incidencia fueron las hematológicas (n=8, 30.8%); seguido los tumores sólidos (n=6, 23.1%). El 38.5% de los pacientes presentaron neutropenia profunda durante el internamiento

Del total de los casos de bacteriemias, en el 50% se aisló solo un solo microorganismo, en el 38.4% se aislaron dos microorganismos y en el 11.6% se aislaron tres o más microorganismos (Figura 1). En cuanto a la tendencia de los microorganismos aislados en los hemocultivos, se aprecia predominio de *Acinetobacter baumannii* (cuatro casos), *Klebsiella pneumoniae* (cuatro casos), *Enterococcus Faecium* (dos casos); en menor proporción, se aisló *Chryseobacterium indologenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida sp.*

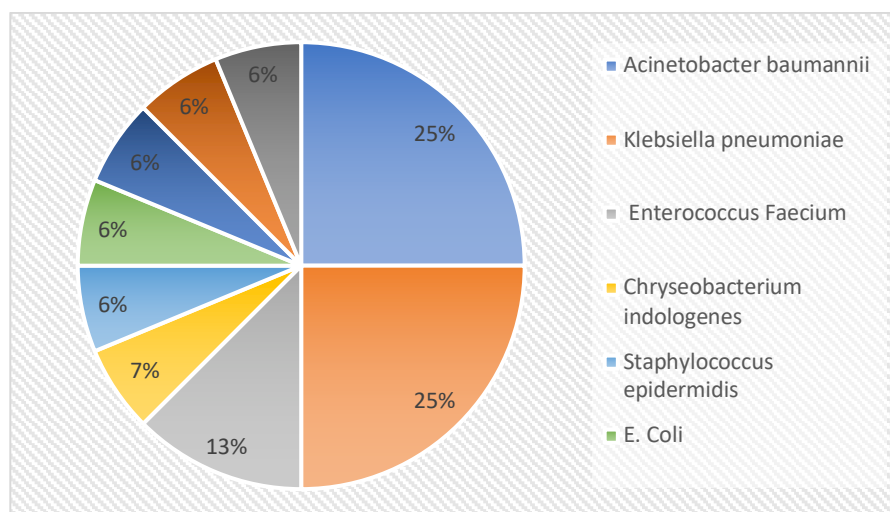


Figura 1. Porcentaje de microorganismos aislados en los pacientes pediátricos con bacteriemia durante su internamiento.

El promedio de días de internamiento en el área de pediatría fue de 61.5 días (16-121 días de estancia intrahospitalaria). Requirieron atención crítica en el área de cuidados intensivos el 69.2% de pacientes; sin embargo, la mayoría de estos pacientes requirieron cuidados intensivos previo a los episodios de bacteriemia por las co-morbilidades que presentaban y las enfermedades de base.

Los procedimientos invasivos que se realizaron a los pacientes por indicación médica con mayor prevalencia fueron principalmente la colocación de Catéter Venoso Central (CVC, 80.8%), tubo orotraqueal para ventilación mecánica (69%),

tubos de drenaje para sonda pleural (53.8%) y, por último, cateterización uretral (38.5%).

Al momento de la sospecha diagnóstica y tras confirmar la bacteriemia por *S. maltophilia*, el 42.3% (n=11) de pacientes se encontraban recibiendo carbapenémicos en los últimos 7 días y el 34% (n=9) con el antecedente de uso de B-lactámicos anti-pseudomonas los últimos 7 días. De los pacientes mencionados previamente con enfermedades hemato-oncológicas, el 19.2 % (n=5) se encontraban bajo tratamiento profiláctico con Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX).

Se realizó análisis univariado para relacionar los FR que presentaban los niños con bacteriemia por *S. maltophilia* que se asociaron con mortalidad. El uso de carbapenémicos en los últimos 30 días al diagnóstico ($P=0.003$), uso de carbapenémicos en los últimos 7 días al diagnóstico ($P=0.002$), uso de profilaxis con TMP/SMX ($P=0.034$) y presencia de CVC ($P=0.049$) fueron relacionados significativamente como factores de riesgo asociados a mortalidad.

FACTOR DE RIESGO	Número de pacientes que fallecieron con el factor de riesgo	Número de pacientes que fallecieron sin el factor de riesgo	Valor de <i>P</i>
Neutropenia	3/10 (30)	7/16 (70)	0.48
Uso de carbapenémicos	8/18 (44.4)	2/8 (25)	0.34
Uso previo de carbapenémicos los últimos 30 días	6/7 (85.7)	4/19 (21.1)	0.003
Uso previo de carbapenémicos los últimos 7 días	8/11 (72.7)	2/15 (13.3)	0.002
Uso previo de b-lactámicos anti- pseudomonas incluyendo carbapenémicos los últimos 7 días	5/9 (55.6)	5/17 (29.4)	0.19
Uso previo de b-lactámicos anti- pseudomonas excluyendo carbapenémicos los últimos 7 días	2/3 (66.7)	8/23 (34.8)	0.28
Profilaxis con TMP-SMX	4/5 (80)	6/21 (28.6)	0.034
Estancia en la UCIN/UTIP	8/18 (44.4)	2/8 (25)	0.347
Procedimientos invasivos			
Cateter venoso central	10/21 (47.6)	0/5 (0)	0.049
Ventilación mecánica	10/21 (47.6)	5/12 (41.7)	0.34
Tubos de drenaje pleural	5/14 (35.7)	5/12 (41.7)	0.756
Cateterización uretral	4/10 (40)	5/12 (41.7)	0.899

Tabla 2. Análisis univariado de predictor de mortalidad de factores de riesgo en pacientes con *S. maltophilia*

El protocolo institucional es que, tras la identificación bacteriana en los cultivos, se interconsulta con infectología pediátrica para asesoría terapéutica, cuya conducta fue inicio de antibioticoterapia con TMP/SMX y retiro de dispositivos invasivos. Se realizó susceptibilidad de antibióticos en todos los cultivos de sangre (tabla 2). El 69% de los aislamientos fueron susceptibles a TMP/SMX, con resistencia del 31%. Se evidenció resistencia en el 57% de los casos a Ceftazidima y del 3% a Levofloxacino.

Antibióticos	Susceptible (n)	Resistente (n)	Porcentaje de susceptibilidad (%)
Trimetoprim / sulfametoxazol	18	8	69
Ceftazidima	12	14	46
Levofloxacino	25	1	96

Tabla 2. Antibiógrama de susceptibilidad de hemocultivos con S. maltophilia

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El uso de catéter venoso central, el uso de carbapenémicos en los últimos 30 días y en los últimos 7 días previos al diagnóstico, así como el uso de profilaxis con TMP/SMX se asociaron a mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia*. Esta información es relevante en nuestro medio porque actualmente no contamos con literatura local que describa el patrón epidemiológico de una cohorte de más de 5 años. Nuestros resultados son compatibles con los reportes que sugieren que la cobertura con antibióticos para *S. maltophilia* debe de considerarse en todos los casos de pacientes inmunocomprometidos que desarrollen bacteremia.

Los pacientes con bacteremia por *S. maltophilia* se encontraban críticamente enfermos. A pesar de que los pacientes pediátricos con algún inmuno compromiso por enfermedades hemato-oncológicas debutaban con neutropenia y tenían múltiples factores de riesgo, no hubo un desenlace fatal durante su internamiento. Las estimaciones de mortalidad oscilan entre el 21% a 69%, la cual cae en nuestro rango del 38% en nuestra institución.

Todos los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas presentaban los cuatro factores de riesgo que se mencionaron anteriormente que se relacionaron con mortalidad. Este hallazgo es consistente con la literatura médica sobre el mal pronóstico⁽¹⁷⁾ de este tipo de pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia*, destacando la detección temprana, el manejo oportuno con antibióticos sensibles y la vigilancia estrecha de los dispositivos invasivos⁽¹⁸⁾. Sin embargo, se demostró que a pesar de la alta mortalidad que se reporta en la literatura de pacientes hemato-oncológicos, nuestro estudio no evidenció esta comorbilidad como predictor de mortalidad ni asoció microorganismos co-existentes en los aislamientos de hemocultivos con las bacteremias.

La evidencia del rango alto de bacteremia polimicrobiana de nuestro estudio fue similar a los resultados reportados en literatura⁽⁸⁾. Lo fundamental de este hallazgo recae en que a pesar de tratar a los pacientes con tratamiento óptimo para *S. maltophilia*, la mayoría de las veces no se brindó la cobertura adecuada para los otros microorganismos aislados. Esta cobertura adicional es indispensable para la terapia definitiva.

El estudio no pudo demostrar datos de reconocimiento temprano de infección asociada a CVC o a otros dispositivos invasivos, como eritema en zona de inserción, secreción purulenta, datos de inflamación local. Además, los depósitos infectados debajo del dispositivo de acceso venoso y la colonización del cateter intraluminal por el microorganismo, hacen que su reconocimiento oportuno sea complejo. Se han publicado estudios con proporciones altas de bacteremias por gram-negativos diagnosticadas sin signos locales de inflamación⁽¹⁹⁾. Por lo que el involucro de

infectólogos pediatras en pacientes con las características mencionadas determinará el pronóstico del paciente.

Las infecciones por *S. maltophilia* deben tratarse con antibióticos de inmediato. En los casos en los que la distinción entre la colonización y la infección es incierta, se recomienda el inicio de tratamiento lo antes posible, para re evaluar después de 48 a 72 horas la necesidad de continuar. La profilaxis de TMP/SMX en pacientes con co-morbididades no previnieron la mortalidad de la bacteremia por *S. maltophilia*, por lo que no es suficiente la dosis profiláctica.

Estudios recientes han demostrado aumento en la resistencia a TMP/SMX⁽³⁾, lo que coincide con los hallazgos en nuestro estudio, además de resistencia significativa para cefalosporinas de tercera generación. En nuestros pacientes se demostró una resistencia del 54% a ceftazidima, la cual es igual de alta que las tendencias internacionales⁽¹³⁾.

Debido a estas tasas altas de resistencia a muchas clases de antibióticos, se debe de hacer sinergia con regímenes de combinación. Aunque los datos clínicos sobre la utilidad del tratamiento combinado es limitado, se sugieren futuras investigaciones.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

La prevención y control de enfermedades oportunistas en población pediátrica depende del conocimiento de la incidencia, distribución, factores de riesgo, reservorio y transmisión de agentes infecciosos, como *S. maltophilia* en niños hospitalizados. La habilidad de *S. maltophilia* de colonizar el epitelio respiratorio y las superficies de plástico de los distintos dispositivos invasivos hacen que este patógeno sea considerado como emergente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, como lo demostró nuestro estudio.

El manejo de las infecciones intrahospitalarias se ve obstaculizado por la resistencia de alto nivel a los diversos regímenes de antibioticoterapia, y más recientemente, al incremento reciente de la primera línea de manejo médico, el TMP/SMX.

Los programas de control deben incluir la adecuada vigilancia epidemiológica de aislamiento e infección por *S. maltophilia*, la administración y consumo de antibióticos, la manipulación adecuada de invasiones en los pacientes (catéter venoso central, ventilación mecánica, sondas pleurales y cateterización uretral), el mantenimiento del medio ambiente del reservorio y el suministro de agua hospitalaria.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. M Denton 1 , A Rajgopal, L Mooney, A Qureshi, K G Kerr, V Keer, K Pollard, D G Peckham SPC. *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis. *J Hosp Infect.* 2003;(55(3)):180–3.
2. KERR* MDAKG. Microbiological and Clinical Aspects of Infection Associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(1).
3. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):2–41.
4. Maria Dolores del Toro 1 , Jesús Rodríguez-Bano, Marta Herrero, Antonio Rivero, Miguel A García-Ordóñez, Juan Corzo RP-C. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multicenter study. *Med.* 2002;81(3):228–39.
5. Gómez* MJGGPDMCHHRJG. Bacteriemias por *Stenotrophomonas maltophilia*: epidemiología, características clínicas y factores pronósticos. *Rev Clínica Española.* 2000;200(6):315–7.
6. María Dolores del Toroa, Jesús Rodríguez-Bañoa, Luis Martínez-Martínezb, Álvaro Pascualc, Ramón Pérez-Canoaa, Evelio J Pereac MÁM. Características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(1):4–9.
7. Esin Senol 1 , Jeffrey DesJardin, Paul C Stark, Laurie Barefoot DRS. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002;15(34 (12)):1653–6.
8. Furuichi M, Ito K, Miyairi I. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children. *Pediatr Int.* 2016;58(2):113–8.
9. Jumaa PA, Sonnevend A, Pål T, El Hag M, Amith R, Trad O. The molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia in a tertiary referral hospital in the United Arab Emirates 2000-2004. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006;5:1–6.
10. Flores-Treviño S, Gutiérrez-Ferman JL, Morfín-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Estrada-Rivadeneira D, Rivas-Morales C, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico: antimicrobial resistance, biofilm formation and clonal diversity. *J Med Microbiol.* 2014 Nov;63(Pt 11):1524–30.
11. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2009;9(5):312–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70083-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70083-0)
12. Coenye T, Vanlaere E, LiPuma JJ, Vandamme P. Identification of genomic groups in the genus *Stenotrophomonas* using *gyrB* RFLP analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004 Apr;40(3):181–5.
13. Chang YT, Lin CY, Lu PL, Lai CC, Chen TC, Chen CY, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection: Comparison between

- community-onset and hospital-acquired infections. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2014;47(1):28–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.08.014>
14. Pathmanathan A, Waterer GW. Significance of positive *Stenotrophomonas maltophilia* culture in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):911–4.
 15. Kagen J, Zaoutis TE, McGowan KL, Luan X, Shah SS. Bloodstream infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):508–12.
 16. McKay GA, Woods DE, MacDonald KL, Poole K. Role of phosphoglucosyltransferase of *Stenotrophomonas maltophilia* in lipopolysaccharide biosynthesis, virulence, and antibiotic resistance. *Infect Immun*. 2003 Jun;71(6):3068–75.
 17. W John Looney 1 , Masashi Narita KM. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):312–23.
 18. Bao H, Qiao Y, Liu D, Chen J, Wu X, Hu X, et al. The clinical impact of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia on the 30-day mortality rate in patients with hematologic disorders: a single-institution experience. *Infection* [Internet]. 2020;48(2):205–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01369-4>
 19. M C Douard 1 , G Arlet, P Longuet, C Troje, M Rouveau, D Ponscarme BE. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1197–202.

CAPÍTULO IX

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Gerardo Castillo Cavazos

Candidato para el grado de especialista en Pediatría

Tesis “BACTEREMIA POR *STENOTROPHOMONA MALTOPHILIA* EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO TERAPÉUTICO”

Campo de estudio: ciencias de la salud

Biografía

Datos personales: nacido en Monterrey, Nuevo León; el 12 de octubre de 1989, hijo de Ma de los Ángeles Cavazos Arizpe y Joel Mario Castillo Ábrego.

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido: Médico Cirujano y Partero, en 2012.

Egresado del Instituto de Salut Global, de la Universitat de Barcelona, grado obtenido: Master en Salud Global, en 2015.